ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spikevax dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose contenente 10 dosi da 0,5 mL ciascuna o un massimo di 20 dosi da 0,25 mL ciascuna.

Una dose (0,5 mL) contiene 100 microgrammi di RNA messaggero (mRNA) (inseriti in nanoparticelle lipidiche contenenti il lipide SM-102).

Una dose (0,25 mL) contiene 50 microgrammi di RNA messaggero (mRNA) (inseriti in nanoparticelle lipidiche contenenti il lipide SM-102).

RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione in vitro senza l'ausilio di cellule (*cell-free*) dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) del SARS-CoV-2.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile
Dispersione di colore da bianco a biancastro (pH: 7,0 – 8,0).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Spikevax è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>

Ciclo primario
Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
Spikevax è somministrato come ciclo di 2 (due) dosi da 100 microgrammi (da 0,5 mL ciascuna). Si raccomanda di somministrare la seconda dose 28 giorni dopo la prima (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Dose di richiamo
Soggetti di età pari o superiore a 18 anni

È possibile somministrare una dose di richiamo (0,25 mL, contenente 50 microgrammi di mRNA, ovvero metà della dose primaria) di Spikevax per via intramuscolare almeno 6 mesi dopo la seconda dose in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. La decisione in merito a quando e a chi somministrare una terza dose di Spikevax deve essere presa in base ai dati di efficacia del vaccino disponibili, tenendo conto dei dati di sicurezza limitati (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

L'intercambiabilità di Spikevax con altri vaccini anti-COVID-19 per completare il ciclo primario di vaccinazione oppure per la dose di richiamo (0,25 mL, 50 microgrammi) non è stata stabilita. I soggetti che hanno ricevuto una dose di Spikevax (0,5 mL, 100 microgrammi) devono ricevere una seconda dose di Spikevax (0,5 mL, 100 microgrammi) per completare il ciclo primario di vaccinazione.

Soggetti severamente immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni
È possibile somministrare una terza dose (0,5 mL, 100 microgrammi) almeno 28 giorni dopo la seconda dose ai soggetti che sono severamente immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Spikevax nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione anziana
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti anziani di età $\geq$ 65 anni.

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio.

Non iniettare questo vaccino per via endovenosa, sottocutanea o intradermica.

Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

Per le precauzioni da adottare prima della somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni relative a scongelamento, manipolazione e smaltimento del vaccino, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità e anafilassi

È stata segnalata anafilassi in soggetti che hanno ricevuto Spikevax. Devono essere sempre immediatamente disponibili un trattamento medico e una supervisione adeguati nel caso di una reazione anafilattica in seguito alla somministrazione del vaccino.

A seguito della vaccinazione si raccomanda un'attenta osservazione per almeno 15 minuti. Coloro che manifestano una reazione anafilattica in seguito alla prima dose di Spikevax non devono ricevere la seconda dose del vaccino.

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Spikevax è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni dalla vaccinazione. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite dopo la vaccinazione non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di miocardite e pericardite. Le persone vaccinate devono essere istruite a rivolgersi immediatamente al medico qualora dopo la vaccinazione sviluppino sintomi indicativi di miocardite o pericardite, quali dolore toracico (acuto e persistente), respiro affannoso o palpitazioni.

Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida e/o specialisti per diagnosticare e trattare tale affezione.

Il rischio di miocardite dopo una terza dose (0,5 mL, 100 microgrammi) o la dose di richiamo (0,25 mL, 50 microgrammi) di Spikevax non è stato ancora definito.

Reazioni associate all'ansia

In relazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni associate all'ansia, tra cui reazione vasovagale (sincope), iperventilazione o reazioni associate allo stress, come risposta psicogena all'iniezione dell'ago. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

In soggetti con malattia febbrile severa o infezione acuta la vaccinazione deve essere posticipata. La presenza di un'infezione minore e/o febbre di bassa entità non deve ritardare la vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione
Come per le altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela a soggetti che ricevono terapia anticoagulante o sono affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamento o formazione di ematomi in seguito alla somministrazione per via intramuscolare.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia e la sicurezza del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, inclusi coloro che ricevono terapia immunosoppressiva. L'efficacia di Spikevax può risultare diminuita nei soggetti immunosoppressi.

La raccomandazione di considerare una terza dose (0,5 mL) in soggetti severamente immunocompromessi (vedere paragrafo 4.2) si basa su evidenze sierologiche limitate con pazienti immunocompromessi in seguito a trapianto di organo solido.

Durata della protezione
La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota ed è ancora in fase di determinazione tramite studi clinici in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 14 giorni dopo aver ricevuto la seconda dose. Come con tutti i vaccini, la vaccinazione con Spikevax potrebbe non proteggere tutti coloro che ricevono il vaccino.

Eccipienti con effetti noti

Sodio
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 0,5 mL, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Spikevax con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'esperienza relativa all'uso di Spikevax in donne in gravidanza è limitata. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di Spikevax durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se i potenziali benefici superano gli eventuali potenziali rischi per la madre e il feto.

Allattamento

Non è noto se Spikevax sia escreto nel latte materno.

Fertilità
Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Spikevax non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tuttavia alcuni degli effetti elencati al paragrafo 4.8 possono alterare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni

La sicurezza di Spikevax è stata valutata in uno studio clinico in corso di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco condotto negli Stati Uniti su 30.351 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Spikevax (n=15.185) o placebo (n=15.166) (NCT04470427). Al momento della vaccinazione l'età media della popolazione era di 52 anni (range 18-95); 22.831 (75,2%) partecipanti erano di età compresa tra 18 e 64 anni e 7.520 (24,8%) partecipanti erano di età pari o superiore a 65 anni.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state: dolore in sede di iniezione (92%), stanchezza (70%), cefalea (64,7%), mialgia (61,5%), artralgia (46,4%), brividi (45,4%), nausea/vomito (23%), tumefazione/dolorabilità ascellare (19,8%), febbre (15,5%), tumefazione

(14,7%) e arrossamento (10%) in sede di iniezione. Le reazioni avverse sono state normalmente di intensità lieve o moderata e si sono risolte entro pochi giorni. Una frequenza leggermente inferiore di eventi di reattogenicità è stata associata all'età più avanzata.

Complessivamente, l'incidenza di alcune reazioni avverse è stata più elevata nei gruppi di età inferiore: l'incidenza di tumefazione/dolorabilità ascellare, stanchezza, cefalea, mialgia, artralgia, brividi, nausea/vomito e febbre è stata maggiore negli adulti di età compresa tra 18 e <65 anni rispetto a quelli di età ≥65 anni. Le reazioni avverse sistemiche e locali sono state segnalate più frequentemente dopo la Dose 2 piuttosto che dopo la Dose 1.

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

I dati di sicurezza per Spikevax negli adolescenti sono stati acquisiti da uno studio clinico in corso di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco condotto negli Stati Uniti su 3.726 partecipanti di età compresa tra 12 e 17 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Spikevax (n=2.486) o placebo (n=1.240) (NTC04649151). Le caratteristiche demografiche dei partecipanti che hanno ricevuto Spikevax e di coloro che hanno ricevuto il placebo erano simili.

Le reazioni avverse più frequenti negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono state: dolore in sede di iniezione (97%), cefalea (78%), stanchezza (75%), mialgia (54%), brividi (49%), tumefazione/dolorabilità ascellare (35%), artralgia (35%), nausea/vomito (29%), tumefazione in sede di iniezione (28%), eritema in sede di iniezione (26%) e febbre (14%).

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (dose di richiamo)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax sono valutate in uno studio in corso di fase 2, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, di conferma della dose, in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (NCT04405076). In questo studio, 198 partecipanti hanno ricevuto due dosi (0,5 mL, 100 microgrammi a 1 mese di distanza) del vaccino Spikevax come ciclo primario. In una fase in aperto di questo studio, 167 di questi partecipanti hanno ricevuto una singola dose di richiamo (0,25 mL, 50 microgrammi) almeno 6 mesi dopo avere ricevuto la seconda dose del ciclo primario. Il profilo delle reazioni avverse sollecitate per la dose di richiamo (0,25 mL, 50 microgrammi) era simile a quello successivo alla seconda dose del ciclo primario .

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa sui dati ottenuti da uno studio clinico controllato con placebo condotto su 30.351 adulti di età ≥18 anni, da un altro studio clinico controllato con placebo condotto su 3.726 partecipanti di età compresa tra 12 e 17 anni e dall'esperienza post-marketing.

Le reazioni avverse segnalate sono elencate in base alla seguente frequenza:

molto comune (≥1/10)
comune (≥1/100, <1/10)
non comune (≥1/1.000, <1/100)
raro (≥1/10.000, <1/1.000)
molto raro (<1/10.000)
non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente (Tabella 1).

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici condotti su Spikevax e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Linfoadenopatia *
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Anafilassi Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro
	Raro	Paralisi facciale periferica acuta** Ipoestesia
Patologie cardiache	Molto raro	Miocardite
		Pericardite
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea/vomito
	Comune	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea
	Non nota	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia Artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione Stanchezza Brividi Piressia Tumefazione in sede di iniezione
	Comune	Eritema in sede di iniezione Orticaria in sede di iniezione Eruzione cutanea in sede di iniezione Reazione ritardata in sede di iniezione***
	Non comune	Prurito in sede di iniezione
	Raro	Tumefazione del viso****

*La linfoadenopatia è stata rilevata come linfoadenopatia ascellare sullo stesso lato della sede di iniezione. In alcuni casi sono stati interessati altri linfonodi (ad es. cervicali, sovraclaveari).
**Nel corso dell'intero periodo di follow-up di sicurezza, paralisi facciale periferica acuta è stata segnala in tre partecipanti nel gruppo Spikevax e in un partecipante nel gruppo placebo. L'insorgenza nei partecipanti del gruppo vaccino è stata a 22, 28 e 32 giorni dopo la Dose 2.
***Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 9 giorni dopo la prima iniezione e di 11 giorni dopo la seconda iniezione. La durata mediana è stata di 4 giorni dopo la prima iniezione e di 4 giorni dopo la seconda iniezione.
****Si sono verificati due eventi avversi gravi di tumefazione del viso in persone che hanno ricevuto il vaccino e avevano una storia di iniezioni di filler dermatologici. L'insorgenza della tumefazione è stata segnalata rispettivamente al giorno 1 e al giorno 3 dopo la vaccinazione.

Il profilo di reattogenicità e sicurezza in 343 partecipanti trattati con Spikevax che erano sieropositivi al SARS-CoV-2 al basale era paragonabile a quella nei partecipanti sieronegativi al SARS-CoV-2 al basale.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Miocardite

L'aumento del rischio di miocardite dopo la vaccinazione con Spikevax è maggiore nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.4).

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Spikevax. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 1,316 casi in più (IC al 95 % 1,299-1,333) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 1,88 casi in più (IC al 95 % 0,956-2,804) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V, includendo il numero di lotto (se disponibile).

4.9 Sovradosaggio

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e un eventuale trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino, altri vaccini antivirali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

Spikevax contiene mRNA inserito in nanoparticelle lipidiche. L'mRNA codifica per la proteina *spike* intera del SARS-CoV-2 modificata tramite 2 sostituzioni proliniche all'interno del dominio di ripetizione a sette peptidi (S-2P) per stabilizzarla in conformazione di pre-fusione. A seguito dell'iniezione intramuscolare, le cellule nella sede d'iniezione e i linfonodi drenanti assorbono le nanoparticelle lipidiche riuscendo a rilasciare al loro interno la sequenza di mRNA per la traduzione in proteina virale. L'mRNA veicolato non entra nel nucleo cellulare né interagisce con il genoma; non è replicante e la sua espressione è transitoria, principalmente a opera delle cellule dendritiche e dei macrofagi dei seni subcapsulari. La proteina *spike* del SARS-CoV-2, espressa e legata alla membrana, viene quindi riconosciuta dalle cellule immunitarie come antigene estraneo. Ciò induce una risposta sia delle cellule T che delle cellule B che generano anticorpi neutralizzanti, i quali possono contribuire alla protezione contro COVID-19.

Efficacia clinica negli adulti

Lo studio condotto sugli adulti è stato uno studio clinico di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco (NCT04470427) che ha escluso soggetti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori negli ultimi 6 mesi, nonché partecipanti in gravidanza o con una storia nota di infezione da SARS-CoV-2. Non sono stati esclusi i partecipanti con malattia da HIV stabile. I vaccini antinfluenzali potevano essere somministrati 14 giorni prima o 14 giorni dopo qualsiasi dose di Spikevax. Era inoltre richiesto che i partecipanti rispettassero un intervallo minimo di 3 mesi dopo aver ricevuto emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline prima dello studio per poter ricevere placebo oppure Spikevax.

Sono stati osservati 30.351 soggetti in totale, per un periodo mediano di 92 giorni (range: 1-122), per l'insorgenza di COVID-19.

La popolazione per l'analisi di efficacia primaria (di seguito indicata come serie di analisi per protocollo, PPS) ha compreso 28.207 soggetti che hanno ricevuto Spikevax (n=14.134) o placebo (n=14.073) e che erano negativi al SARS-CoV-2 al basale. La popolazione dello studio per la PPS era per il 47,4% di sesso femminile e per il 52,6% di sesso maschile, per il 79,5% bianca, per il 9,7% di etnia afro-americana, per il 4,6% asiatica e per il 6,2% di altre etnie. Il 19,7% dei partecipanti si era identificato come ispanico o latino. L'età mediana dei soggetti era di 53 anni (range: 18-94). Per l'inclusione nella PPS era consentita una finestra di dosaggio da -7 a +14 giorni per la somministrazione della seconda dose (programmata al giorno 29). Il 98% di coloro che hanno ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 25 a 35 giorni dopo la dose 1 (corrispondenti a una finestra da -3 a +7 giorni intorno all'intervallo di 28 giorni).

I casi di COVID-19 sono stati confermati mediante reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR) e da un Comitato di validazione clinica. L'efficacia del vaccino, complessiva e suddivisa per principali gruppi di età, è presentata nella Tabella 2.

Tabella 2. Analisi di efficacia del vaccino – casi di COVID-19# confermati indipendentemente dalla severità a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della 2ª dose – serie di analisi per protocollo

Gruppo di età (anni)	Spikevax			Placebo			
	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1.000 anni-persona	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1.000 anni-persona	% di efficacia del vaccino (IC al 95%)*
Tutti (≥18)	14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3-96,8)**
da 18 a <65	10.551	7	2,875	10.521	156	64,625	95,6 (90,6-97,9)
≥65	3.583	4	4,595	3.552	29	33,728	86,4 (61,4, 95,2)
da ≥65 a <75	2.953	4	5,586	2.864	22	31,744	82,4% (48,9, 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NV, 100)

COVID-19: malattia sintomatica che ha richiesto un risultato positivo al test RT-PCR e almeno 2 sintomi sistemici o 1 sintomo respiratorio. Casi con esordio a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della 2ª dose.
* Efficacia del vaccino e intervallo di confidenza (IC) al 95% ottenuti dal modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato.
**IC non aggiustato per molteplicità. Analisi statistiche aggiustate per molteplicità sono state condotte in un'analisi ad interim basata su meno casi di COVID-19, non riportata in questa sede.

Tra tutti i soggetti della popolazione PPS non sono stati segnalati casi severi di COVID-19 nel gruppo del vaccino rispetto a 30 casi dei 185 (16%) segnalati nel gruppo placebo. Dei 30 partecipanti con malattia di grado severo, 9 sono stati ricoverati, di cui 2 in un reparto di terapia intensiva. La maggior parte dei restanti casi severi soddisfaceva solo il criterio della saturazione dell'ossigeno (SpO2) per la definizione della malattia di grado severo (SpO_2 ≤93% in aria ambiente).

L'efficacia vaccinale di Spikevax nella prevenzione di COVID-19, indipendentemente da precedente infezione da SARS-CoV-2 (stabilita tramite test sierologico e tampone nasofaringeo al basale) a partire da 14 giorni dopo la Dose 2 era del 93,6% (intervallo di confidenza al 95% 88,6%, 96,5%).

Inoltre, le analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno mostrato un punto di stima dell'efficacia simile tra gruppi suddivisi per generi, gruppi etnici, nonché tra i partecipanti con comorbilità associate a un alto rischio di COVID-19 di grado severo.

Efficacia clinica negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

Lo studio condotto sugli adolescenti (NCT04649151) è uno studio clinico in corso di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco volto a valutare la sicurezza, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. Sono stati esclusi dallo studio i partecipanti con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2. In totale, 3.732 partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere 2 dosi di Spikevax o di placebo (soluzione fisiologica) a distanza di 1 mese l'una dall'altra.

È stata condotta un'analisi di efficacia secondaria su 3.181 partecipanti che hanno ricevuto 2 dosi di Spikevax (n=2.139) o di placebo (n=1.042) e risultavano negativi al SARS-CoV-2 al basale nella serie di analisi per protocollo. Tra i partecipanti che hanno ricevuto Spikevax e coloro che hanno ricevuto il placebo non sono state riscontrate differenze significative in termini demografici o in relazione a patologie mediche preesistenti.

La definizione di COVID-19 è stata: malattia sintomatica che ha richiesto un risultato positivo al test RT-PCR e almeno 2 sintomi sistemici o 1 sintomo respiratorio. Casi con esordio a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della seconda dose.

Sono stati identificati zero casi sintomatici di COVID-19 nel gruppo Spikevax e 4 casi sintomatici di COVID-19 nel gruppo placebo.

Immunogenicità negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

Un'analisi di non inferiorità volta a valutare i tassi di sieroconversione e i titoli neutralizzanti al 50% contro SARS-CoV-2 28 giorni dopo la Dose 2 è stata condotta nella sottoserie di immunogenicità per protocollo composta da adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (n=340) nello studio condotto sugli adolescenti e nei partecipanti di età compresa tra 18 e 25 anni (n=296) nello studio condotto sugli adulti. I soggetti non presentavano evidenze virologiche o immunologiche di pregressa infezione da SARS-CoV-2 al basale. Il rapporto delle medie geometriche (GMR) dei titoli di anticorpi neutralizzanti negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni rispetto ai soggetti di età compresa tra 18 e 25 anni è stato pari a 1,08 (IC al 95%: 0,94 - 1,24). La differenza tra i tassi di sieroconversione è stata dello 0,2% (IC al 95%: -1,8 - 2,4). Sono stati soddisfatti i criteri di non inferiorità (limite inferiore dell'IC al 95% per GMR > 0,67 e limite inferiore dell'IC al 95% per la differenza tra i tassi di sieroconversione > -10%).

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni - dopo la dose di richiamo (0,25 mL, 50 microgrammi)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax sono valutate in uno studio in corso di fase 2, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, di conferma della dose, in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (NCT04405076). In questo studio, 198 partecipanti hanno ricevuto due dosi (0,5 mL, 100 microgrammi a 1 mese di distanza) del vaccino Spikevax come ciclo primario. In una fase in aperto, 149 di questi partecipanti (serie di analisi per protocollo) hanno ricevuto una singola dose di richiamo (0,25 mL, 50 microgrammi) almeno 6 mesi dopo avere ricevuto la seconda dose del ciclo primario. Una singola dose di richiamo (0,25 mL, 50 microgrammi) ha dimostrato di determinare un aumento della media geometrica (*geometric mean fold rise*, GMFR) dei livelli di anticorpi neutralizzanti di 12,99 (IC al 95%: 11,04 - 15,29) volte a 28 giorni dopo la dose di richiamo rispetto al pre-richiamo. Il GMFR dei livelli di anticorpi

neutralizzanti è stato di 1,53 (IC al 95%: 1,32 - 1,77) confrontando 28 giorni dopo la seconda dose (ciclo primario) rispetto a 28 giorni dopo la dose di richiamo.

Popolazione anziana

Spikevax è stato valutato in soggetti di età pari o superiore a 12 anni, compresi 3.768 soggetti di età pari o superiore a 65 anni. L'efficacia di Spikevax è risultata costante tra i soggetti anziani (≥65 anni) e i soggetti adulti più giovani (18-64 anni).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Spikevax in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano nessun rischio particolare per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tossicità generale
Sono stati condotti studi di tossicità generale su ratti (che hanno ricevuto per via intramuscolare fino a 4 dosi eccedenti la dose clinica una volta ogni 2 settimane). Sono stati osservati edema ed eritema in sede di iniezione transitori e reversibili, così come cambiamenti reversibili e transitorie negli esami di laboratorio (inclusi aumenti degli eosinofili, del tempo di tromboplastina parziale attivata e dei fibrogeni). I risultati suggeriscono che la potenziale tossicità per gli esseri umani è bassa.

Genotossicità/cancerogenicità
Sono stati condotti studi di genotossicità in vitro e in vivo con il nuovo componente lipidico SM-102 del vaccino. I risultati suggeriscono che la potenziale genotossicità per gli esseri umani è bassa. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenicità.

Tossicità riproduttiva
In uno studio sulla tossicità dello sviluppo, una formulazione vaccinale di 0,2 mL, contenente la stessa quantità di mRNA (100 microgrammi) e altri componenti inclusi in una singola dose umana di Spikevax è stata somministrata per via intramuscolare a femmine di ratto in quattro occasioni: nei giorni 28 e 14 prima dell'accoppiamento e nei giorni 1 e 13 della gestazione. Risposte di anticorpi al SARS-CoV-2 erano presenti nelle future madri da prima dell'accoppiamento fino alla fine dello studio (il giorno 21 dell'allattamento) nonché nei feti e nella prole. Non ci sono stati effetti avversi associati al vaccino sulla fertilità femminile, sulla gravidanza né sullo sviluppo embriofetale o postnatale della prole. Non sono disponibili dati sul trasferimento placentare o sull'escrezione nel latte materno del vaccino Spikevax.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lipide SM-102 (eptadecano-9-il 8-{(2-idrossietil)[6-osso-6-(undecilossi)esil]ammino}ottanoato)
Colesterolo
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metossipolietilenglicole-2000 (PEG2000 DMG)
Trometamolo
Trometamolo cloridrato
Acido acetico
Sodio acetato triidrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali né diluito.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso
9 mesi a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C.

Il vaccino nei flaconcini chiusi può essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, al riparo dalla luce, per un massimo di 30 giorni. Durante questo periodo è consentito il trasporto per un massimo di 12 ore.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Il vaccino nei flaconcini chiusi può essere conservato a una temperatura compresa tra 8 °C e 25 °C per un massimo di 24 ore dopo che è stato tolto dal congelatore.

Flaconcino perforato
La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 19 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C dopo la prima perforazione (entro il periodo d'uso consentito di 30 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e di 24 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 25 °C). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se il vaccino non è usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare congelato a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C.
Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non conservare a temperature inferiori a -50 °C.
Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento e la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

Trasporto dei flaconcini scongelati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C
Sulla base dei dati disponibili è consentito il trasporto di uno o più flaconcini scongelati per un massimo di 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (entro il periodo di validità di 30 giorni a una temperatura tra 2 °C e 8 °C), qualora non sia possibile trasportare i flaconcini a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C. I flaconcini, una volta scongelati e trasportati a una temperatura tra 2 °C e 8 °C, non devono essere ricongelati e devono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C fino all'utilizzo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 mL di dispersione in un flaconcino (in vetro di tipo 1 o equivalente) con tappo (in gomma clorobutilica) e cappuccio di plastica a strappo con sigillo (sigillo in alluminio).

Ogni flaconcino contiene 5 mL.

Dimensione della confezione: 10 flaconcini multidose

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere preparato e somministrato da un operatore sanitario addestrato, utilizzando una tecnica asettica per garantire la sterilità della dispersione.

Una volta scongelato, il vaccino è pronto per l’uso.

Non agitare né diluire. Far roteare delicatamente il flaconcino dopo lo scongelamento e prima di ogni prelievo.

I flaconcini di Spikevax sono multidose.

Da ogni flaconcino possono essere prelevate dieci (10) dosi (da 0,5 mL ciascuna) o un massimo di venti (20) dosi (da 0,25 mL ciascuna).

Si consiglia di perforare il tappo ogni volta in un punto diverso. Non perforare il flaconcino più di 20 volte.

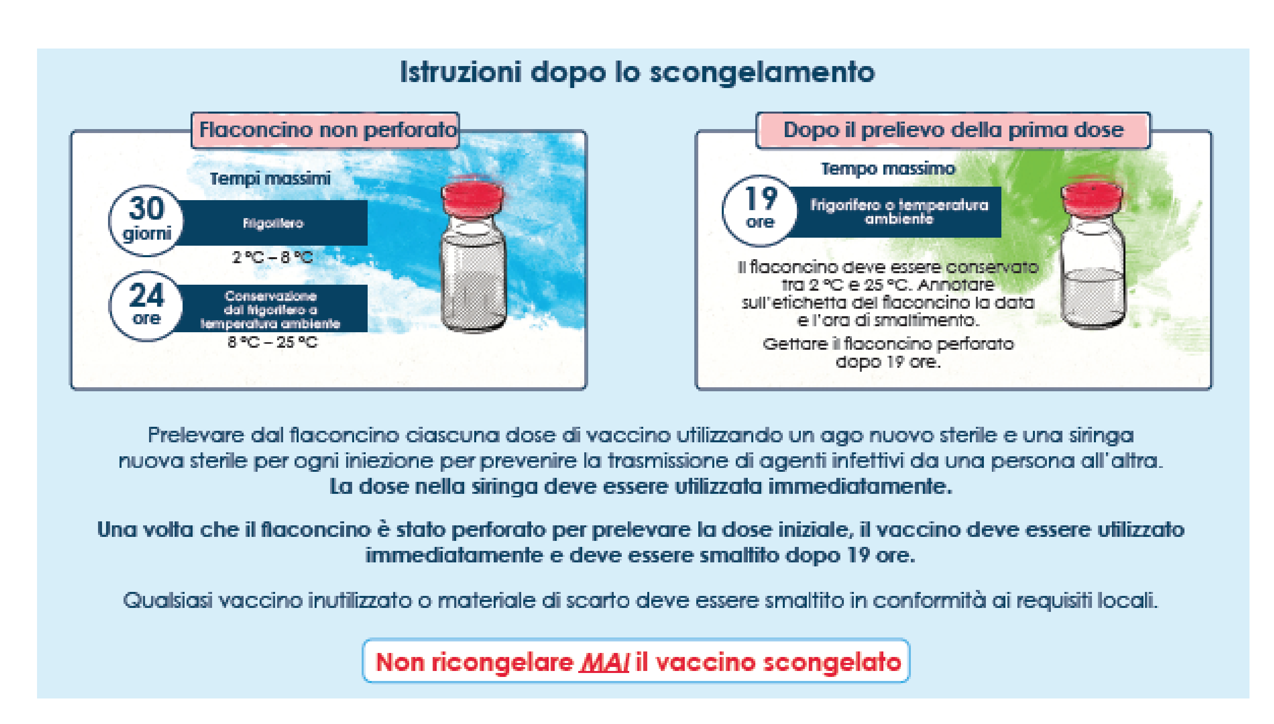
In ogni flaconcino è incluso un volume eccedente per garantire la preparazione di 10 dosi da 0,5 mL o un massimo di 20 dosi da 0,25 mL.

I flaconcini scongelati e le siringhe riempite possono essere manipolati in condizioni di luce ambientale.

Conservazione in congelatore









7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
Calle Monte Esquinza 30
28010 Madrid
Spagna

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1507/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 gennaio 2021
Data del rinnovo più recente: 4 ottobre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

LONZA AG
Lonzastrasse 2
Visp 3930
Svizzera

LONZA AG
Ibex Solutions
Rottenstrasse 6
Visp 3930
Svizzera

ModernaTX, Inc.
One Moderna Way
Norwood, MA 02062
Stati Uniti d'America

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
Stati Uniti d'America

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Paseo de Europa, 50
28703. San Sebastián de los Reyes
Madrid, Spagna

Recipharm Monts
18 Rue de Montbazon
Monts, Francia 37260

Alla luce della dichiarata emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale, e al fine di garantire una fornitura tempestiva, questo medicinale è soggetto a una deroga di durata limitata che consente di fare affidamento sui test di controllo dei lotti condotti nel(i) sito(i) registrato(i) situato(i) in un paese terzo. La validità di questa esenzione termina il 31 luglio 2022. L'attuazione delle disposizioni dell'UE in materia di controllo dei lotti, comprese le necessarie variazioni dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, deve essere completata al massimo entro il 31 luglio 2022 in linea con il piano concordato per questo trasferimento di test.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Rilascio ufficiale dei lotti

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell’elenco delle date di riferimento per l’Unione europea (elenco EURD) di cui all’articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all’autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell’autorizzazione all’immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all’immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell’articolo 14 a del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	**Tempistica**
Al fine di completare la caratterizzazione del principio attivo e dei processi di produzione del prodotto finito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire dati aggiuntivi.	31 luglio 2021
Al fine di confermare la coerenza del principio attivo e del processo di produzione del prodotto finito (scale iniziali e finali), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire dati aggiuntivi di comparabilità e validazione.	15 novembre 2021
Al fine di garantire una qualità costante del prodotto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire informazioni aggiuntive sulla stabilità del principio attivo e del prodotto finito, ed esaminare il principio attivo e le specifiche del prodotto finito a seguito di ulteriori esperienze di produzione.	15 luglio 2021
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Spikevax, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare la Relazione finale dello studio clinico per lo studio mRNA- 1273-P301 randomizzato, controllato con placebo, in cieco per l'osservatore.	Dicembre 2022
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Spikevax, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare la Relazione finale dello studio clinico per lo studio mRNA-1273-P203 randomizzato, controllato con placebo, in cieco per l'osservatore, includendo la relazione bioanalitica completa.	30 settembre 2022

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spikevax dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino multidose contiene 5 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: lipide SM-102, colesterolo, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2 dimiristoil-rac-glicero-3 metossipolietilenglicole 2000 (PEG2000 DMG), trometamolo, trometamolo cloridrato, acido acetico, sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



Scansionare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.modernacovid19global.com

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare congelato a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C.
Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità dopo la prima apertura e per ulteriori informazioni sulla conservazione.
Tenere il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
Calle Monte Esquinza, 30
28010 Madrid
Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU1/20/1507/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Spikevax dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)
IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcino multidose
(5 mL)

6. ALTRO



Scansionare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.modernacovid19global.com
Data/ora di smaltimento:

ALLEGATO III

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Spikevax dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Spikevax e a cosa serve

Cos'è Spikevax
Spikevax è un vaccino usato per prevenire COVID-19, malattia causata dal coronavirus SARS-CoV-2. Viene somministrato ad adulti e bambini di età pari o superiore a 12 anni. Il principio attivo è l'acido ribonucleico messaggero (mRNA) che codifica per la proteina spike del SARS-CoV-2. L'mRNA è inserito in nanoparticelle lipidiche contenenti il lipide SM-102.

Poiché Spikevax non contiene il virus, non può provocare COVID-19.

Come funziona il vaccino
Spikevax stimola le naturali difese dell'organismo (il sistema immunitario). Il vaccino induce l'organismo a produrre una protezione (anticorpi) contro il virus che causa COVID-19. Spikevax utilizza una sostanza chiamata acido ribonucleico messaggero (mRNA) per trasportare una serie di istruzioni che le cellule del corpo possono utilizzare per creare la proteina spike presente anche sul virus. Le cellule producono quindi anticorpi contro la proteina spike per contribuire a combattere il virus. In tal modo, l'organismo sarà in grado di proteggersi da COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Spikevax

Il vaccino non deve essere somministrato se è **allergico** al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Spikevax se:

- ha già avuto una reazione **allergica** grave, potenzialmente letale, dopo qualsiasi altra iniezione vaccinale o dopo la somministrazione di Spikevax in passato
- ha un sistema immunitario molto debole o compromesso

- ha avuto in precedenza uno svenimento a seguito di un'iniezione con un ago
- soffre di un disturbo della coagulazione
- ha febbre alta o un'infezione grave; tuttavia può ricevere la vaccinazione se ha una leggera febbre o una leggera infezione delle vie respiratore come ad esempio un raffreddore
- ha una malattia grave
- soffre di ansia associata alle iniezioni

Dopo la vaccinazione con Spikevax è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del cuore) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (o se ha dei dubbi) si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Spikevax.

Come con qualsiasi vaccino, il ciclo primario di vaccinazione di 2 dosi di Spikevax potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, né è nota la durata del periodo di copertura.

Bambini
Spikevax non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e Spikevax
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Spikevax può influenzare la modalità di azione di altri medicinali e altri medicinali possono influenzare la modalità di azione di Spikevax.

Soggetti immunocompromessi
Se è una persona immunocompromessa, potrebbe ricevere una terza dose di Spikevax. L'efficacia di Spikevax anche dopo una terza dose potrebbe essere inferiore nelle persone immunocompromesse. In tal caso, dovrà continuare a prendere le precauzioni fisiche per contribuire a prevenire COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Eviti di guidare o di utilizzare macchinari se non si sente bene dopo la vaccinazione. Aspetti che eventuali effetti del vaccino siano scomparsi prima di guidare o utilizzare macchinari.

Spikevax contiene sodio
Spikevax contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come viene somministrato Spikevax

Spikevax sarà somministrato sotto forma di due iniezioni da 0,5 mL. Per completare il ciclo vaccinale si raccomanda di somministrare la seconda dose dello stesso vaccino 28 giorni dopo la prima dose.

Se salta l'appuntamento per la 2ª dose del ciclo primario di vaccinazione con Spikevax
- Se salta l'appuntamento, fissi un nuovo appuntamento con il medico, il farmacista o l'infermiere non appena possibile.
- Se salta l'iniezione programmata, la protezione contro COVID-19 potrebbe essere incompleta.

È possibile somministrare una dose di richiamo (0,25 mL) di Spikevax almeno 6 mesi dopo la seconda dose in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbe ricevere una terza dose (0,5 mL) di Spikevax almeno 1 mese dopo la seconda dose.

Il medico, il farmacista o l'infermiere inietterà il vaccino in un muscolo (iniezione intramuscolare) nella parte superiore del braccio.

Dopo ogni iniezione del vaccino il medico, il farmacista o l'infermiere la terrà sotto osservazione per almeno **15 minuti** per monitorare eventuali segni di reazione allergica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo vaccino, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga **urgentemente** a un medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi di una reazione allergica:
- sensazione di svenimento o stordimento
- alterazioni del battito cardiaco;
- respiro affannoso;
- respiro sibilante;
- gonfiore della lingua, del viso o della gola;
- orticaria o eruzione cutanea;
- nausea o vomito;
- dolore allo stomaco.

Si rivolga al medico o all'infermiere se dovesse manifestarsi qualsiasi altro effetto indesiderato. Questi possono includere:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- gonfiore/dolorabilità sotto le ascelle
- mal di testa
- nausea
- vomito
- dolore ai muscoli, alle articolazioni e rigidezza
- dolore o gonfiore in corrispondenza del sito di iniezione
- sensazione di estrema stanchezza
- brividi
- febbre

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):
- diarrea
- eruzione cutanea
- eruzione cutanea, arrossamento o orticaria in corrispondenza del sito di iniezione (in alcuni casi possono verificarsi, in termini mediani, da 4 a 11 giorni dopo l'iniezione)

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):
- prurito in corrispondenza del sito di iniezione

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1000)
- paralisi temporanea di un lato del viso (paralisi di Bell)
- gonfiore del viso (può manifestarsi gonfiore del viso nei soggetti che si sono precedentemente sottoposti a iniezioni cosmetiche facciali)
- capogiro
- diminuzione del senso del tatto o della sensibilità

Molto raro (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000):
- infiammazione del cuore (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Frequenza non nota
- reazioni allergiche gravi con difficoltà respiratorie (anafilassi)
- reazione del sistema immunitario di aumentata sensibilità o intolleranza (ipersensibilità)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo vaccino.

5. Come conservare Spikevax

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Le informazioni sulla conservazione, la scadenza, l'impiego e la manipolazione sono descritte nella sezione destinata agli operatori sanitari alla fine di questo foglio illustrativo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Spikevax

- Flaconcino multidose contenente 10 dosi da 0,5 mL ciascuna o un massimo di 20 dosi da 0,25 mL ciascuna.
- Una dose (0,5 mL) contiene 100 microgrammi di RNA messaggero (mRNA) inserito in nanoparticelle lipidiche contenenti il lipide SM-102.
- Una dose (0,25 mL) contiene 50 microgrammi di RNA messaggero (mRNA) inserito in nanoparticelle lipidiche contenenti il lipide SM-102.
- RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione in laboratorio senza l'ausilio di cellule dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) del SARS-CoV-2.
- Gli altri componenti sono lipide SM-102 (eptadecano-9-il 8-{(2-idrossietil)[6-osso-6-(undecilossi)esil]ammino}ottanoato), colesterolo, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metossipolietilenglicole-2000 (PEG2000 DMG), trometamolo,

trometamolo cloridrato, acido acetico, sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Spikevax e contenuto della confezione Spikevax è una dispersione di colore da bianco a biancastro, fornita in flaconcino di vetro con tappo di gomma e sigillo in alluminio.

Confezione: 10 flaconcini multidose

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
Calle Monte Esquinza 30
28010 Madrid
Spagna

Produttore:
Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Paseo de Europa, 50
28703, San Sebastián de los Reyes
Madrid, Spagna

Recipharm Monts
18 Rue de Montbazon
Monts, Francia 37260

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: 3280038405

България
Тел: 008002100471

Česká republika
Tel: 800050719

Danmark
Tlf: 80 83 01 53

Deutschland
Tel: 08001009632

Eesti
Tel: 8000032166

Ελλάδα
Τηλ: 21 1 199 3571

España
Tel: 900031015

France
Tél: 0805543016

Hrvatska
Tel: 08009614

Lietuva
Tel: (8 5) 214 1995

Luxembourg/Luxemburg
Tél/Tel: 35280026532

Magyarország
Tel: 3680088442

Malta
Tel: 80062397

Nederland
Tel: 08004090001

Norge
Tlf: 4780031401

Österreich
Tel: 43800232927

Polska
Tel: 008003211487

Portugal
Tel: 800210256

România
Tel: 40800630047

Ireland
Tel: 1800851200

Ísland
Sími: 8004382

Italia
Tel: +39 800141758

Κύπρος
Τηλ: 35780077065

Latvija
Tel: 37180005882

Slovenija
Tel: 080488802

Slovenská republika
Tel: 421800105207

Suomi/Finland
Puh/Tel: 358800413854

Sverige
Tel: 020127022

United Kingdom (Northern Ireland)
Tel: 08000857562

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {GG mese AAAA}.

A questo vaccino è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo vaccino.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo vaccino e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Eseguire la scansione con un dispositivo mobile per ottenere il foglio informativo in altre lingue.



Oppure visitare il sito https://www.ModernaCovid19Global.com

Informazioni più dettagliate su questo vaccino sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Spikevax deve essere somministrato da un operatore sanitario addestrato.

Una volta scongelato il vaccino è pronto per l'uso.

Non agitare né diluire.

I flaconcini di Spikevax sono multidose. Da ogni flaconcino multidose può essere prelevato un massimo di dieci (10) dosi (da 0,5 mL ciascuna) o un massimo di venti (20) dosi (da 0,25 mL ciascuna).

Si consiglia di perforare il tappo ogni volta in un punto diverso. Non perforare il flaconcino più di 20 volte.

In ogni flaconcino è inclusa un'ulteriore eccedenza per garantire la fornitura di 10 dosi da 0,5 mL o di 20 dosi da 0,25 mL.

I flaconcini scongelati e le siringhe riempite possono essere manipolati in condizioni di luce ambientale.

Per il ciclo primario, Spikevax deve essere somministrato in due dosi da 0,5 mL (100 microgrammi). Si raccomanda di somministrare la seconda dose 28 giorni dopo la prima dose. È possibile somministrare una terza dose (0,5 mL, 100 microgrammi) almeno 1 mese dopo la seconda dose ai soggetti che sono severamente immunocompromessi.

È possibile somministrare una dose di richiamo (0,25 mL, 50 microgrammi) di Spikevax almeno 6 mesi dopo il ciclo primario in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre prontamente disponibili una supervisione medica e trattamenti medici adeguati in caso di reazione anafilattica a seguito della somministrazione di Spikevax.

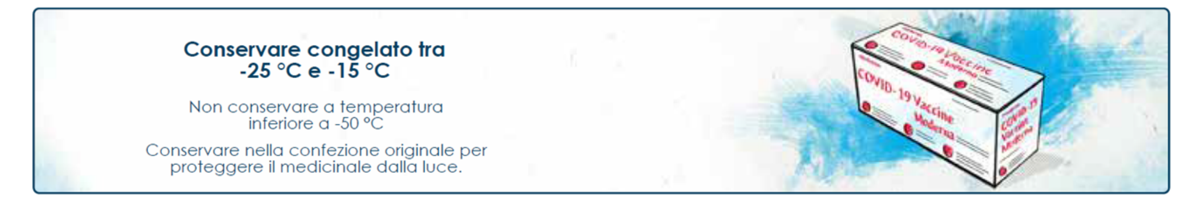
I soggetti vaccinati devono essere tenuti sotto osservazione da un operatore sanitario per almeno 15 minuti dopo la vaccinazione.

Non esistono dati per valutare la somministrazione concomitante di Spikevax con altri vaccini. Spikevax non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio. Non iniettare questo vaccino per via endovenosa, sottocutanea o intradermica.

Informazioni sulla conservazione e la manipolazione

Conservazione in congelatore





Istruzioni dopo lo scongelamento





Prelevare dal flaconcino ciascuna dose di vaccino utilizzando un ago nuovo sterile e una siringa nuova sterile per ogni iniezione per prevenire la trasmissione di agenti infettivi da una persona all'altra.
La dose nella siringa deve essere utilizzata immediatamente.

Una volta che il flaconcino è stato perforato per prelevare la dose iniziale, il vaccino deve essere utilizzato immediatamente e deve essere smaltito dopo 19 ore.

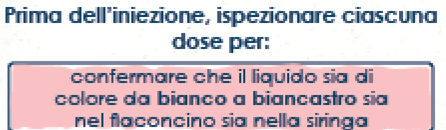
Qualsiasi vaccino inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità ai requisiti locali.

Non ricongelare *MAI* il vaccino scongelato

Somministrazione

Capovolgere delicatamente il flaconcino dopo lo scongelamento e prima di ogni prelievo.
Il vaccino è pronto per l'uso una volta scongelato. **Non agitare o diluire.**

Prima dell'iniezione, ispezionare ciascuna dose per:



Verificare il volume della siringa.

Il vaccino può contenere particelle bianche o traslucide correlate al prodotto.

Se il dosaggio non è corretto, o in presenza di scolorimento e di altro particolato, non somministrare il vaccino.

